

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(11)Publication number : **07-233061**(43)Date of publication of application : **05.09.1995**

(51)Int.Cl.

A61K 31/22
A61K 31/335
A61K 31/765
C07D319/12
C07D323/00
C08G 63/06
//(A61K 31/22
A61K 31:335
A61K 31:765)

(21)Application number : **06-046563**(71)Applicant : **GLOBAL ART KK**(22)Date of filing : **22.02.1994**(72)Inventor : **NAGANUSHI YOUICHIROU
SAKAIRI MASAKI****(54) PRODUCTION OF ORALLY ADMINISTERING AGENT HAVING ACTION FOR SUPPRESSING
PROLIFERATION OF MALIGNANT TUMOR CELL OF ANIMAL INCLUDING HUMAN**

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a method for producing an orally administering agent having action for suppressing proliferation of malignant tumor cells of animals including human, suitable for mass production, excellent in pharmacological effect and hardly occurring adverse effect.

CONSTITUTION: L-lactic acid is heated while aerating an inert gas such as nitrogen gas at ordinary pressure or under reduced pressure to afford a reaction liquid. This reaction liquid contains a mixture of L-lactic acid straight-chain condensate having 3-25 degree of condensation and L-lactic acid cyclic condensate having 2-15 degree of condensation. The reaction liquid is directly used or the reaction liquid is suspended in ethyl alcohol and divided into a soluble component and an insoluble component and these components are as necessary subjected to neutralization treatment. The reaction liquid may be mixed with a stabilizer, so as not to readily hydrolyze or mixed with a food additive, etc., so as to facilitate intake by human or other animal. When the original shape of the agent is solid, the solid may be converted to powder and may be processed into a shape such as tablet or capsule and when the original shape of the agent is a liquid, the liquid may be converted to soft capsule or directly packed in a bottle and when used, as necessary, the agent is dissolved in water and used.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-233061

(43) 公開日 平成7年(1995)9月5日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	P 1	技術表示箇所
A 6 1 K 31/22	ADU	9454-4C		
31/335				
31/765				
C 0 7 D 319/12				
323/00				

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-46563

(22) 出願日 平成6年(1994)2月22日

(71) 出願人 593124347

グローバルアート株式会社

神奈川県大和市中央2-3-17

(72) 発明者 長主 陽一朗

神奈川県大和市中央3丁目9番4号

(72) 発明者 坂入 正記

東京都北区滝野川3丁目88番2号

(54) 【発明の名称】 人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制作用を有する経口投与剤の製造方法

(57) 【要約】

【目的】 大量生産に適した、薬理効果に優れ副作用が少ない人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制経口投与剤を製造する方法の提供。

【構成】 L-乳酸を常圧、又は減圧下で窒素ガス等の不活性ガスを追気しながら加熱し得られた反応液を得る。この反応液には、縮合度が3~25のL-乳酸直鎖状縮合物と縮合度が2~15のL-乳酸環状縮合物との混合物が含まれる。これを、そのまま、あるいはエチルアルコールに懸濁し可溶成分と不溶成分とに分け、それぞれを必要に応じ中和処理を行なう。容易に加水分解しないように安定剤を添加したり、人あるいは他の動物が摂取し易いように食品添加物等を加えても良い。また、原形が固体の場合は粉末状にし、例えば錠剤やカプセル剤などの形態に加工しても良いし、液体の場合には例え

BEST AVAILABLE COPY

(2)

特開平7-233061

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 L-乳酸を常圧、又は減圧下で不活性ガスを通気しながら加熱することによって縮合度が3～25のL-乳酸直鎖状縮合物と縮合度が2～15のL-乳酸環状縮合物との混合物を含有する反応液を得るプロセスを含むことを特徴とする人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制作用を有する経口投与剤の製造方法。

【請求項2】 L-乳酸を常圧、又は減圧下で不活性ガスを通気しながら加熱することによって縮合度が3～25のL-乳酸直鎖状縮合物と縮合度が2～15のL-乳酸環状縮合物との混合物を含有する反応液を得るプロセスと、該反応液をエチルアルコールに懸濁し、可溶成分と不溶成分とに分けて抽出するプロセスを含むことを特徴とする人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制作用を有する経口投与剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制作用を有する経口投与剤の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 これまで各種の人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤及びその製造方法として化学的合成法や生感系を利用したもののが提案されているが、それらの大半は、注射によって血管内へ投与を行なうか、もしくは癌病巣に直接投与を行なうものである。これら従来の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤は、相当の悪性腫瘍細胞増殖抑制作用を有している一方で副作用が強い等の問題点があることが多く、満足のいく悪性腫瘍細胞増殖抑制剤が提案されていないのが現状である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、L-乳酸の低縮合物に人の悪性腫瘍の増殖を抑制する顕著な作用があるという新たな知見に基づき、縮合度が3～25のL-乳酸直鎖状縮合物と縮合度が2～15のL-乳酸環状縮合物との混合物を主成分として含有する人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤の製造方法を提供しようとするものである。

【0004】 即ち、これまでは、L-乳酸の縮合物に関して生体内分解吸収性ポリマーとしての高分子域に着目することはあっても、縮合度の低い領域については着目されることがなかったが、本発明者による発見によって、この低分子域に属するL-乳酸の縮合物に人を含む動物の悪性腫瘍の増殖を抑制する作用があることが判明した。また、その組成からみて副作用の恐れがなく、胃

2

や病巣への直接投与ではなく、経口投与で投与することができ、その薬理効果が優れ、なおかつ副作用の少ない人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制作用を有する経口投与剤を簡単な操作で大量に生産することの出来る製造方法を提供することを目的とするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明は、上記目的を達成するために、L-乳酸を常圧又は減圧下で不活性ガス（本反応の条件下で化学的に不活性なガスの意で、例えば窒素ガスが代表的なものである。）の通気下で加熱し、脱水重合反応を生起させることを基本プロセスとして採用することにより、縮合度nが3～25のL-乳酸直鎖状縮合物と縮合度nが2～15のL-乳酸環状縮合物の混合含有物を製造するものである。更に本発明は、該プロセスを含む工程によって得られた反応液をエチルアルコールに懸濁し、可溶成分と不溶成分とに分けて抽出する形態で縮合度をnが3～25のL-乳酸直鎖状縮合物と縮合度nが2～15のL-乳酸環状縮合物との混合含有物を製造するものである。

【0007】 これら混合含有物についてpHの調整が必要な場合には、水酸化ナトリウムあるいは炭酸水素ナトリウム等の中和剤が添加される。また、加水分解を防止して保存性の良い薬剤とするために、例えばアビスルやプロピレングリコール等の安定剤が加えられることが通常である。更に、漢方薬（例えば薑芝等）、栄養剤（例えばビタミン剤等）を添加して経口剤とすることもあ

【0008】 加熱時の温度条件は、120℃～200℃の範囲とし、定温条件を維持するかもしくは段階的に温度を上昇させることが好ましい。又、圧力については、760mmHgから0mmHgの範囲の間で任意の減圧度で一定にするか、もしくは760mmHgから順次減圧していき反応液としてL-乳酸低縮合物を得ることが好ましい。この反応生成物をそのまま薬剤成分に使用することもできるが、エチルアルコールに溶解懸濁させ一定温度で平衡化した後濾別し、可溶成分、及び不溶成分に分けて減圧乾燥し、それぞれ必要に応じて中和剤を添加し、薬剤成分として用いても良い。

【0009】 このようにエチルアルコールに対する可溶成分と不溶成分に分けて抽出した場合、可溶成分には主として比較的縮合度が小さなL-乳酸が含まれる一方、不溶成分には主として比較的縮合度が大きなL-乳酸が含まれることになる。従って、前者は生体に速やかに吸収される経口投与剤を提供するのに適しており、後者は生体に緩やかに吸収される経口投与剤を提供するのに適

(3)

特開平7-233061

3

160℃、10mmHg以下で3～4時間保ち、最後に180～200℃で1～2時間加熱することにより得ることができるが、160℃で温度を一定に保ちながら、反応系内の圧力を500-300-100-50mmHgと1～2時間間隔で減圧していくやり方によって生成することもできる。更に常圧下185℃で窒素ガスを導入しながら攪拌し数時間加熱する方法を採用しても良い。この製法で得られたL-乳酸低縮合物はモノマーの殆ど無い2, 3, 4, 5...23, 24, 25と連続した縮合度の低縮合物となる。

【0011】このような本発明の製造方法によって得られたL-乳酸低縮合物の質量分析スペクトルを図1～図3に示す。これらの図に示された質量分析スペクトルから明かなように、L-乳酸低縮合物は直鎖状縮合物と環状縮合物が混在した状態となっている。

【0012】L-乳酸低縮合物は直鎖状縮合物と環状縮合物との混合物より成り、縮合度は25までである。これらは相互の親和力が強く、その溶液内で可逆平衡関係が成立しているものと考えられ、現在のところ完全な分離は不可能で単一物質として特定することは困難である。

【0013】上記製造に当たり、L-乳酸低縮合物の縮合度は縮合反応時の加熱温度と減圧度を適宜調整することにより容易に調整することができるが、共存水分の溜出時に蒸発熱が奪われて反応液温度が低下するので、水分除去には蒸発温度に見合った加熱温度で実施する必要がある。

【0014】一般に、L-乳酸(α -Hydroxy propionat)は室温では液体で、通常2分子が水素結合した状態で存在し、その濃厚溶液中にはLactic anhydride(2分子縮合したもの)が10～15%含まれ、加熱により容易に脱水縮合し、低縮合物に転化し、更に容易に高分子化し固化するといわれている。

【0015】本発明の人を含む動物の急性腫瘍細胞増殖抑制作用を有する経口投与剤の製造方法は、L-乳酸の前記性質を利用することを基本とするものであるが、容易に加水分解しないように安定剤を添加したり、人あるいは他の動物が摂取し易いように食品添加物等を加えるもできる。また、原形が固体の場合は粉末状にし、例えば錠剤やカプセル剤などの形態に加工しても良いし、液体の場合には、例えば軟質カプセル剤などにするか、もしくはそのまま瓶に詰め使用時は必要に応じ例えば水などの液体に溶解して使用する形態とすることもできる。

【0016】 α -Hydroxy propiona

4

無く腸内で安定に吸収され、又過剰なものは消化管を通して速やかに体外に排出されてしまう。L-乳酸低縮合物という性質上、薬理的に毒性がなく、又副作用を考慮する必要もないことは明らかであるから、安心して使用可能な抗癌作用を有する経口投与剤である。

【0018】

【本発明の効果】本発明によれば、拒絶動物(人を含む)に対する経口投与により明かな腫瘍増殖抑制作用を示し、本来的に毒性を有する可能性が考えられない物質からなる人を含む動物の急性腫瘍細胞増殖抑制作用を有する経口投与剤を簡単且つ大量に製造することができる。

【0019】

【実施例】次に、実施例及び参考例によってこの発明を更に詳細に説明する。

【実施例1】L-乳酸500mlを下降型接続管、攪拌棒、窒素ガス導入管を備えたセパラブルフラスコに入れマントルヒーターで温度145℃、常圧3時間、次いで150℃、150mmHgで2時間加熱した。溜出水は保温した下降型接続管を経て遠流冷却管付きフラスコに導いて冷却し、フラスコ内に貯留した。次に、数mmHgまで減圧し3時間保った後、185℃で1.5時間加熱して目的の低縮合物を得た。その質量分析スペクトルの測定結果を図1に示す。この反応物をまだ流動性のある内に1.5倍量のプロピレングリコールに溶解し、ゾル状の生成物を得た。又同じように反応させたものに乳糖、アビセル、靈芝等を加え固化した後破砕機を用いて破砕し粉末状の生成物を得た。

【0020】【実施例2】実施例1と同様の装置を用い、L-乳酸を160℃で加熱、温度を一定にして真空度を500-300-100-50mmHgと変化させ各々1時間保った。生成された組成物の質量分析スペクトルの測定結果を図2に示す。これを更に実施例1と同様な方法で処理し、最終生成物とした。

【0021】【実施例3】実施例1と同様の装置を用い、L-乳酸を常圧下、180℃という条件下で、3時間加熱した。生成された組成物の質量分析スペクトルの測定結果を図3に示す。これを更に実施例1と同様な方法で処理し、最終生成物とした。

【0022】【実施例4】実施例1と同様の装置を用い、実施例1と同様の条件の下で合成を行なって反応生成物を得た。この反応生成物が流動性のあるうちに2倍量のエチルアルコールを加えて溶解懸濁させ、一定温度(室温)で平衡化した後遠流し、可溶成分及び不溶成分に分けた。遠流の際に使用した溶媒を除去するために、

BEST AVAILABLE COPY

(4)

特開平7-233061

5

6

ene)を1日1回連続8週間マウスの皮膚に塗布する。皮膚癌が発生したのを確認した9週間目よりプロピレングリコールに溶かした本剤を毎日30mg/kg、60mg/kgをP.O投与(経口投与)した。その後5週間投与を続け、コントロールとの延命差を観察する*

*と共に、腫瘍、体重の状態も観察した。一群10匹とし生存日数の平均を算出しコントロールと比較して延命率を測定した。その結果を表1に示す。

【表1】

	平均生存日数(日)	延命率(%)
Cont	17	100
30mg/kg	28	165
60mg/kg	35以上	208以上

【0024】この表から明らかなようにコントロール群は腫瘍形成後平均生存日数が17日(これを100%とする)であるのに比べ、30mg/kgを投与した群は28日(延命率164.7%)、60mg/kgを投与した群では35日以上(延命率208.9%以上)と投与群と無投与群との差は明確であった。又、腫瘍の状態もコントロールでは徐々に肥大していったのに比べ、30mg/kg投与群では顕著な差は見られなかったものの、60mg/kg投与群では投与後1週間目より徐々に縮小していった。体重も同様でコントロールでは腫瘍の肥大に伴い次第に減少していったのに比べ、60mg/kg投与群ではむしろ腫瘍の縮小に伴い次第に増加していった。以上の結果から、この経口投与剤は優れた薬理効果が確認された。また、大量投与による副作用も見られなかった。

【0025】【参考投与例】癌遺伝子p16を過剰発現する雄性のP16トランスジェニックマウスに化学発癌物質のENU(N-ethyl-N-nitrosourea)200mg/kgを単回腹腔内投与することにより癌誘発を行った。次いで、これらのマウスにL-乳酸低糖合物を10mg/kgを毎週3回ずつ、16週間皮下投与した。1群20匹として、P16マウスのENU処理(癌誘発)群及び、無処理群とを比較検討した。各群の死亡状況を参考データとして表2に示す。

【表2】

試験群	腫瘍死(匹)
ENU	11/20
ENU+乳酸低糖合物	2/20
無処理	1/20

【0026】この表から明らかなように、ENU処理(癌誘発)群では、比較的高率に死亡が認められ、それに伴い全身状態の悪化する例が多かった。しかし、ENU+L-乳酸低糖合物投与群では他の試験群と同様に腫瘍死が少なく、総じて全身状態も良好であった。このように、本剤を経皮吸収により摂取させた結果からも、本剤に含まれる縮合度が3~25のL-乳酸直鎖状縮合物と縮合度が2~15のL-乳酸環状縮合物との混合物が顕著な悪性腫瘍細胞増殖抑制作用を有していることが確認される。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の第1の実施例によって得られた反応液の質量分析スペクトルを表わしたグラフである。

【図2】本発明の第2の実施例によって得られた反応液の質量分析スペクトルを表わしたグラフである。

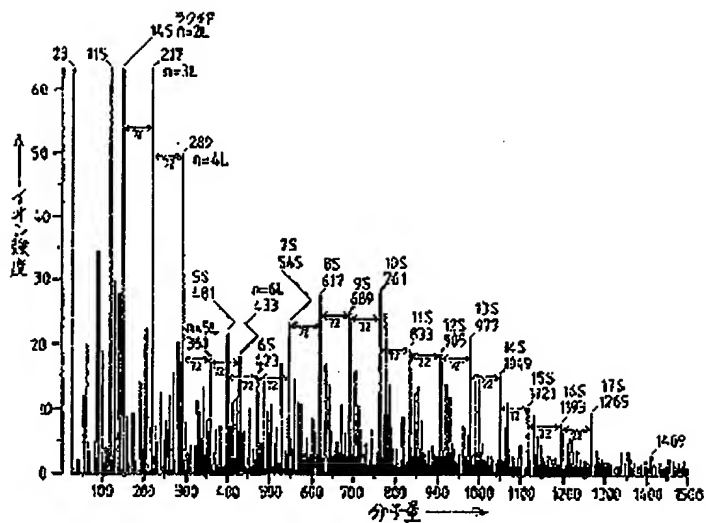
【図3】本発明の第3の実施例によって得られた反応液の質量分析スペクトルを表わしたグラフである。

BEST AVAILABLE COPY

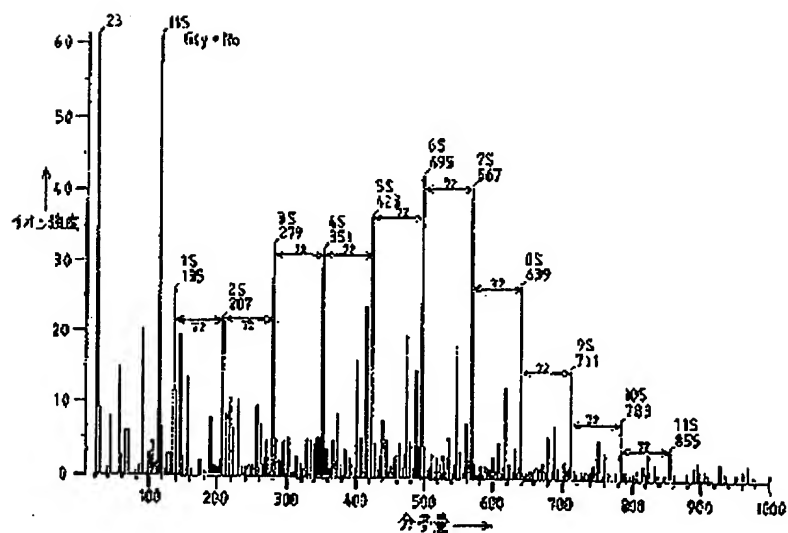
(5)

特開平7-233061

【図1】



【図2】

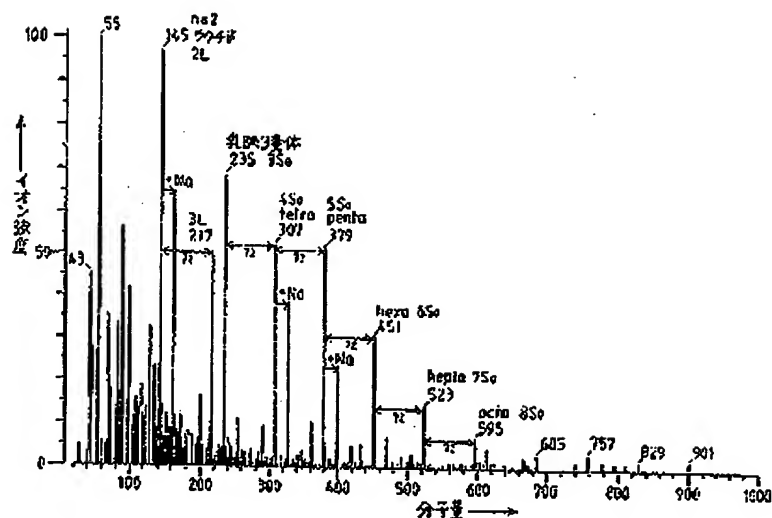


BEST AVAILABLE COPY

(6)

特開平7-233061

【図3】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.[°]

C 08 G 63/06

//A 61 K 31/22

31:335

31:765)

識別記号

NLV

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

BEST AVAILABLE COPY